

ASPECTE NOI ŞI PROVOCĂRI ÎN PREVENIREA ŞI CONTROLUL TUSEI CONVULSIVE

Alexei Ceban – medic epidemiolog,
Centrul Național de Sănătate Publică

e-mail: alexeiceban99@yahoo.com, tel.: 022 574 590

Rezumat

Infecția cu *Bordetella pertussis* este cauza morbidității substanțiale și a mortalității copiilor mici în întreaga lume. Pentru investigarea aspectelor epidemiologice noi și provocările în controlul tusei convulsive au fost analizate 93 surse de informație din ultima perioadă. Cauzele menținerii morbidității prin tuse convulsivă sunt legate de eficacitatea vaccinurilor, programele de imunizare și modalitățile supravegheri. Este demonstrată necesitatea creșterii acoperirii vaccinale la copii mici cu vaccin antipertusic celular, implementarea programelor de imunizare a gravidelor, adolescenților, adulților și lucrătorilor medicali pentru diminuarea cazurilor de tuse convulsivă, inclusiv mortalității infantile.

Cuvinte-cheie: tuse convulsivă, imunizare, supraveghere epidemiologică

Summary

New aspects and challenges in prevention and control of pertussis

The infection with *B. pertussis* is the cause of substantial morbidity throughout the world. To investigate new epidemiological aspects and challenges in controlling pertussis and identifying current evidence for its prevention, 93 sources of information have been analyzed. In line with new issues, it seems that the emergence of cases of pertussis is multifactorial and is based on vaccine efficacy, immunization programs and epidemiological surveillance. It is demonstrated the need to increase vaccination coverage in young children with cellular vaccine, but also to implement immunization programs for pregnant women, adolescents, adults and medical workers to reduce cases of pertussis, including infant mortality.

Key words: Pertussis, immunization, epidemiological surveillance

Резюме

Новые аспекты и проблемы в области профилактики и контроля заболеваемости коклюшем

Заболеваемость коклюшем во всем мире находится на высоком уровне. Для изучения современной эпидемиологии коклюша и определения задач его профилактики в современных условиях были проанализированы 93 источника информации. Согласно данным литературы, причины повышения заболеваемости коклюшем многообразны и включают эффективность вакцин, программ иммунизации и эпидемиологического надзора. Это свидетельствует о необходимости увеличения охвата вакцинацией детей раннего возраста, но и осуществления программ иммунизации беременных женщин, подростков, взрослых и медицинских работников для уменьшения числа случаев коклюша, а также детской смертности.

Ключевые слова: коклюш, иммунизация, эпидемиологический надзор

Introducere. Tusea convulsivă este o maladie a tractului respirator, cauzată de *Bordetella pertussis*, extrem de contagioasă, cu o rată de atac de aproximativ 90-100% la persoanele neimunizate, în special copii mici. Deși prevenibilă prin vaccinare, pertusa rămâne o cauză a morbidității substanțiale în întreaga lume, fiind endemică în toate țările [1]. După ultimele date a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) în a.2015 au fost raportate 142 512 cazuri de tuse convulsivă, iar în a.2008 au fost estimate circa 89.000 de decese provocate de *Bordetella pertussis*. Cauzele morbidității înalte sunt acoperirea vaccinală joasă cu vaccinul antipertusic, care a fost estimat de către OMS și UNICEF în a.2015 la 86,0% cu 3 doze de vaccin cu componentul pertusic. De menționat, că sistemele de supraveghere îmbunătățite cu definiții de caz revizuite și teste de diagnostic mai precise au contribuit în mare măsură la depistarea cazurilor [2]. De asemenea, o altă problemă vizată în mai multe studii este cea de maturizare a infecției, în procesul infecțios fiind antrenați adolescenții și persoanele adulte. Unele strategii de combatere a tusei convulsive au ca scop reducerea cazurilor severe, îndeosebi la copii mici, prin asigurarea vaccinării de la vârsta de 6-8 săptămâni cu minim 3 doze, dar și prin vaccinarea gravidelor, adolescenților și adulților [3]. În scopul de a analiza noile aspecte epidemiologice, actualele probleme în prevenirea și controlul tusei convulsive la nivel global, au fost revizuite cele mai recente dovezi științifice.

Material și metode. Au fost analizate 93 de surse de informații din cadrul platformelor științifice Embase, PubMed, Hinari și fondurile bibliotecilor naționale.

Rezultate și discuții. *Caracteristica morbidității.* Tusea convulsivă este una dintre cele mai răspândite boli transmisibile, rata reală de infectare este semnificativ mai mare decât rata de incidență raportată, iar în ultimii ani se atestă reemergența acestei boli [4]. În urma unor studii estimative a Centrului de Prevenire și Control al Bolilor Transmisibile (CDC Atlanta) a fost demonstrat, că la nivel global, în fiecare an pot fi 16 milioane de cazuri de tuse convulsivă, care ar cauza 195.000 de decese printre copii. Chiar și în statele dezvoltate se menține o incidență destul de ridicată, spre exemplu în a.2016, în Marea Britanie incidența prin pertusă a fost de 11 cazuri confirmate la 100 000 populație (în total 5 945 cazuri) [5]. Morbiditatea prin pertusă în Spania, de asemenea, este una crescută, aceasta fiind de 7,2 cazuri la 100 000 populație, în SUA incidența fiind de 6,5 cazuri la 100 000 populație [6]. După ultimele date disponibile ale Centrului European de Control și Prevenire a Bolilor (ECDC) este observată o creștere dinamică a pertusei în regiunea Europeană, dacă în a.2010 incidența totală a cazurilor de pertusă din toate statele membre ale UE a fost de 4,4 la 100 000 populație, atunci în a.2014 rata a crescut până la 9,1, în total fiind înregistrate 40 727 cazuri, din care doar 41,0% au fost vaccinați cu 4 doze de vaccin cu component pertusic. Cele mai ridicate rate de incidență la 100 000 populație au fost înregistrate în: Nor-

vegia (59,4), Olanda (47,9), Cehia (24,0), iar statele cu incidența cea mai mică au fost Grecia (0,1), Ungaria și Malta (câte 0,2), Italia (0,3) [7]. În majoritatea statelor în care se atestă reemergența tusei convulsive, aceasta se datorează scăderii nivelului de acoperire vaccinală, dar și folosirii vaccinului acelular.

Evoluția tusei convulsive. După categoriile de vârstă, cei mai afectați sunt copii cu vârsta de până la un an, spre exemplu în UE aceasta a fost cea mai afectată grupă de vârstă, 83,0% din cazurile de pertusă la copiii din această categorie au fost la copii, care nu au împlinit 6 luni și care nu au primit cursul complet de vaccinare cu minim 3 doze de DTP. În Marea Britanie incidența cea mai mare a fost înregistrată la copiii cu vârsta de până la 3 luni, aceasta constituind 93 cazuri la 100 000 populație în a.2016. Una din cele mai mari probleme ale tusei convulsive este riscul crescut al complicațiilor severe și mortalității infantile. La nivel global în a.2015, au fost estimate 56 700 decese cauzate de pertusă la copiii cu vârsta de până la 5 ani, iar 2700 decese au fost înregistrate la nou-născuți, riscul fiind aproximativ de 0,1 decese la 1000 de nou-născuți [8]. În Brazilia a fost raportată rata de 0,0254 cazuri de deces la 1 000 de nou-născuți, ceea ce este cu mult mai scăzut față de rata globală și este datorită implementării imunizării gravidelor cu vaccin pertusic acelular (aP) [9]. În comparație poate fi luată mortalitatea infantilă din Bangladesh și Nigeria, care constituie respectiv 0,546 și 0,555 decese cauzate de pertusă la 1000 de nou-născuți. Aceste state nu realizează imunizarea gravidelor cu aP [9].

Cele mai recente studii demonstrează, că toate grupele de vârstă din populație pot contracta pertusa și maladia la adult nu este o excepție, cum se credea anterior. Mai multe rapoarte au arătat, că principalele surse de infecție de pertusă pentru copii, mici care nu au fost vaccinați, sunt bunicii sau alți adulți, aflați în contact strâns, aproximativ 85,0% dintre 2000 adulți studiați au fost seronegativi și, prin urmare, susceptibili la o infecție cu *Bordetella pertussis* [10]. Aproximativ 1,0% au avut niveluri anticorpilor IgG specifici, care indică infecția recentă cu *Bordetella pertussis*, care ar putea fi transmisă persoanelor receptive. Vaccinarea adulților reprezintă o modalitate esențială de a proteja în mod indirect sugarii. În a.2015 CDC a raportat, că în SUA 55,0% (n=11 384) din cazurile de pertusă au fost înregistrate la adolescenți și adulți. Dar în UE în total, incidența prin pertusă la copii cu vârsta de 10-14 ani a fost de 24,4 cazuri, iar la adolescenți a fost de 19,7 la 100 mii populație [7]. Studiu de caz-control din Marea Britanie a fost întreprins pentru a investiga factorii de risc pentru pertusă la adolescenți și adulți, în

special tipul de angajare și contactul profesional și familial cu copiii. S-au recrutat 231 de cazuri și 190 de controale. Nici una dintre cele patru variabile de ocupare a forței de muncă (asistență socială, educație, sănătate, contact cu pacienții) nu a fost semnificativ asociată cu pertusa [11]. Contactul profesional cu copii foarte mici a fost asociat cu cote reduse de infectare. Împărtășirea unei gospodării cu un adolescent a reprezentat un factor de risc semnificativ pentru adulți. Deși, există dovezi, că vaccinarea adolescentului nu asigură protecție indirectă a copiilor, rezultatele evidențiază importanța copiilor cu vârste cuprinse între 10-14 ani în transmiterea pertusei la adolescenți și adulți.

Provocări și soluții. Menținerea morbidității înalte pretutindeni pe glob este datorată a mai multor cauze și factori atât ce țin de strategiile alese de supraveghere epidemiologică, inclusiv programele naționale de imunizări, cât și de posibilitățile vaccinurilor antipertusice existente. Diferite țări și regiuni optează pentru folosirea vaccinului cu component pertusic acelular sau a vaccinului cu component celular. Studiile recente au demonstrat, că capacitatea protectivă a vaccinului celular este mai mare decât a celui acelular, timpul de înjumătățire a nivelului de rezistență specifică după vaccinare cu DTaP este egal cu 6-12 luni. S-a estimat, că copiii vaccinați cu vaccinul DTaP sunt de 4-15 ori mai expuși riscului de a se îmbolnăvi de pertusă după ciclul primar de imunizare comparativ cu copiii care primesc vaccinul cu celule întregi [12]. În ansamblu, o evaluare comparativă a eficacității vaccinurilor aP față de celulare a demonstrat, că persoanele imunizate cu vaccinul celular prezintă un risc mai scăzut de dezvoltare a bolii după contact cu sursa de infecție. OMS recomandă în Programele naționale de imunizări de folosit vaccinul pertusic celular [2]. Modificarea antigenică a tulpinii de *Bordetella pertussis* și supraproducția toxinei pertusice sunt mecanismele ce au contribuit la adaptarea patogenului și reemergența tusei convulsive. Memoria de lungă durată a celulelor B (răspuns celular) și eficacitatea anticorpilor (răspunsul umoral) sunt afectați de divergența antigenică [13].

Calendarele de vaccinare existente privind pertusa ar trebui să fie ajustate la condițiile noi, având ca scop prevenirea cazurilor severe și decese la copii și luând în considerare maturizarea infecției respective. Unele state ca SUA, Marea Britanie, Brazilia, Israel etc. au inclus imunizarea gravidelor împotriva tusei convulsive (Tdap) pentru a proteja nou-născuții până la primirea primei doze de vaccin și a reduce mortalitatea infantilă. În cadrul unui studiu efectuat

în 2 spitale din Roma, Italia, au fost colectate 141 de probe de la copii cu vârsta <6 luni cu simptome respiratorii, 73 din ei au fost pozitivi pentru *Bordetella pertussis*, vârsta medie celor pozitivi a fost de 45 de zile. Un alt studiu efectuat în Nepal a estimat, că incidența prin pertusă la nou-născuți a fost de 13,3 cazuri la 1000 de nou-născuți. Datele recente au demonstrat, că imunizarea gravidelor cu Tdap în al 3-lea trimestru de sarcină este sigură și eficientă, după 7 zile de naștere a copilului, eficiența vaccinului a fost estimată ca egală cu 93,0%. În țările care au implementat strategia de imunizare a gravidelor a fost redusă cu până la 90,0% mortalitatea infantilă cauzată de pertusă [14-17].

Creșterea numărului de cazuri între adolescenți și adulți a dus la inițierea vaccinării lor în unele state cu vaccinul aP ca strategie de prevenire a contractării infecției, imunizarea fiind realizată doar la persoanele mai mari de 7 ani. Un beneficiu principal al vaccinărilor universale pentru adolescenți și adulți ar fi reducerea morbidității și crearea imunității de grup la adulți, ceea ce contribuie la reducerea transmiterii tusei convulsive la sugari și reducerea suplimentară a morbidității la copii [18]. Imunizarea personalului medical care contactează cu nou-născuți și gravide ar trebui să fie obligatorie, de asemenea aceasta previne și infecția nosocomială [19].

Factorii sociali și de mediu pot influența morbiditatea prin pertusă, aceasta fiind corelată cu indexul socio-economic, temperatura, umiditatea etc. Rezultatele unui studiu au arătat, că incidența medie lunară prin pertusă scade cu 3,0% pentru fiecare creștere a temperaturii cu 1°C, iar odată cu începerea studiilor în instituțiile de învățământ, incidența crește lunar cu 6,0-2,0%. Acest studiu a demonstrat, că transmiterea pertusei este semnificativ asociată și cu indexul socio-economic [20].

O altă cauză a creșterii morbidității prin pertusă este procesul de migrație intens, s-a demonstrat, că 74 de cazuri de pertusă, raportate la rețeaua Geo-Sentinel, au fost dobândite în timpul călătoriei [21]. Luând în considerare acoperirea vaccinală joasă în multe state din care vin diferiți călători, mai ales cele din care provin refugiații, aceștia reprezintă o amenințare pentru persoanele neprotejate. O supraveghere și detectare a cazurilor importate sunt importante pentru a întrerupe transmiterea ulterioară în comunitate a pertusei.

Concluzii:

În prezent pe plan mondial, tusea convulsivă capătă statutul de boală reemergentă. Elementele de bază ale unei strategii de reducere a cazurilor de tuse

convulsivă sunt imunizarea cu vaccinuri eficiente și programe extinse de vaccinare cu rate ridicate de acoperire. Vaccinarea sau manifestarea bolii, nu induc imunitate pe tot parcursul vieții. Prin urmare, vaccinarea este necesară de a fi începută la copiii cu vârsta de 6-8 săptămâni și continuată cu vaccinările de rapel, inclusiv la școlari. De asemenea, este recomandată vaccinarea gravidelor și adulților cu o doză de vaccin pentru a atinge suficientă imunitate a efectivului populației și pentru a proteja copiii sub vârsta de vaccinare. Supravegherea epidemiologică minuțioasă a tusei convulsive, în special confirmarea de laborator, ar trebui să fie încurajate la nivel mondial pentru a monitoriza povara bolii și impactul imunizării cu un accent special asupra deceselor la sugari.

Bibliografie:

1. Pittet L.F., Posfay-Barbe K.M. *Bordetella holmesii infection: current knowledge and a vision for future research*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015; 13:965–71.10.1586/14787210.2015.105616.
2. *Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015*. Weekly epidemiological record, 2015, 35, 90, 433–460.
3. Yarmohammadi H., Bahmani Kazeruni M.H., Sofi A., Zargaran A. *The First Report of Epidemic Pertusă by Bahaodowle Razi From the 15th Century Anno Domini*. Iran Red Crescent Med J. 2015; 17(7): 13454.
4. World Health Organization *WHO SAGE pertussis working group Background paper*. SAGE, 2014.
5. Public Health England. *Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme in England: annual report for 2016*. Health Protection Report, 2017, vol.11, 12.
6. Ruben S. et al. *Epidemiology of pertussis in two Ibero-American countries with different vaccination policies: lessons derived from different surveillance systems*. BMC Public Health. 2016, 16: 1178, doi:10.1186/s12889-016-3844-9.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report 2016 – Pertussis*. Stockholm: ECDC; 2016.
8. Maria Yui Kwan Chow, Gulam Khandaker, Peter McIntyre. *Global Childhood Deaths From Pertussis: A Historical Review*. Clin Infect Dis. 2016 Dec 1; 63(Suppl 4): S134–S141. 2016 Nov 2. doi: 10.1093/cid/ciw529.
9. Louise B. Russell, Sri Ram Pentakota et al. *What Pertussis Mortality Rates Make Maternal Acellular Pertussis Immunization Cost-Effective in Low- and Middle-Income Countries? A Decision Analysis*. Clin Infect Dis. 2016 Dec 1; 63(Suppl 4): S227–S235. 2016 Nov 2. doi: 10.1093/cid/ciw558.

10. Torzsa P., Devadiga R., Tafalla M. *Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in adults in Hungary: results of an epidemiological cross-sectional study*, BMC Infect Dis. 2017 Apr 4; 17(1):242. doi: 10.1186/s12879-017-2356-2.
11. Wensley A., Hughes G.J., Campbell H. et al. *Risk factors for pertussis in adults and teenagers in England*. Epidemiol Infect. 2017 Apr; 145(5):1025-1036. doi: 10.1017/S0950268816002983.
12. Warfel J.M., Edwards K.M. *Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity*. Curr Opin Immunol. 2015; 35: 48-54.
13. Mooi F.R. et al. *Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - two sides of the same coin*. Epidemiol Infect. 2014; 142(4): 685-94.
14. Leuridan E. *Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art*. Vaccine. 2017 Mar 27. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.061.
15. Potin M. et al. *Strategies to protect the newborn and infants under 6 months of age against pertussis: Statement of the Advisory Committee for Immunizations of the Chilean Infectious Diseases Society*. Rev Chilena Infectol. 2016 Oct; 33(5):543-546. doi: 10.4067/S0716-10182016000500009.
16. Childs L., Bednarczyk R. *Estimating Pertussis Susceptibility Among 0-23-Month-Old Children in the United States. Using National Immunization Survey (NIS)*. Pediatr Infect Dis J. 2017 Jan 3. doi: 10.1097/INF.0000000000001537
17. Michelle M. Hughes, Janet A. et al. *Population-Based Pertussis Incidence and Risk Factors in Infants Less Than 6 Months in Nepal*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017; 6(1): 33-39. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piw079>.
18. Decker M.D. et al. *Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine*. J Infect Dis. 2015; 211(3): 497-8.
19. Bernstein H.H., Bocchini J.A. Jr. *Practical Approaches to Optimize Adolescent Immunization*. Pediatrics. 2017 Mar; 139(3). doi:10.1542/peds.2016-4187.
20. Huang X., et al. *Assessing the social and environmental determinants of pertussis epidemics in Queensland, Australia: a Bayesian spatio-temporal analysis*. Epidemiol Infect. 2017 Apr; 145(6):1221-1230. doi: 10.1017/S0950268816003289.
21. Barbosa F., Barnett E.D., Gautret P., Schlaggenhauf P., van Genderen P.J. et al. *Bordetella pertussis infections in travelers: data from the GeoSentinel global network*. J Travel Med. 2017 May 1; 24(3). doi: 10.1093/jtm/taw094.